



吉他韋 膜衣錠

Biktarvy Tablets

衛部藥輸字 第 027570 號

須由醫師處方使用

版本日期 2025-07-22

警語：治療後B型肝炎急性惡化

在合併感染HIV-1與HBV並停用含有emtricitabine (FTC)及/或tenofovir disoproxil fumarate (TDF)成分之產品的病人中，曾有發生B型肝炎嚴重急性惡化的報告，因此，停用Biktarvy時也可能會發生這個問題。

對合併感染HIV-1與HBV並停用Biktarvy的病人，應嚴密監測肝功能，並進行臨床與實驗室追蹤至少數個月。在適當的情況下，可能須開始進行抗B型肝炎治療[參見警語及注意事項(5.1.1)]。

1 性狀

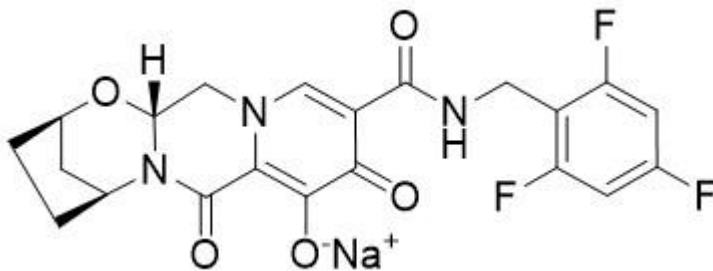
1.1 有效成分及含量

Biktarvy (bictegravir、emtricitabine與tenofovir alafenamide)為供口服使用的固定劑量複方錠劑，含有bictegravir (BIC)、emtricitabine (FTC)與tenofovir alafenamide (TAF)成分。

- BIC是一種嵌合酶鏈轉移抑制劑(INSTI)。

Bictegravir : Bictegravir sodium的化學名為2,5-Methanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazepine-10-carboxamide, 2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-8-hydroxy-7,9-dioxo-*N*-[(2,4,6-trifluorophenyl)methyl]-, sodium salt (1:1), (2*R*,5*S*,13*aR*)-.

Bictegravir sodium的分子式為C₂₁H₁₇F₃N₃NaO₅，分子量為471.4，其結構式如下：



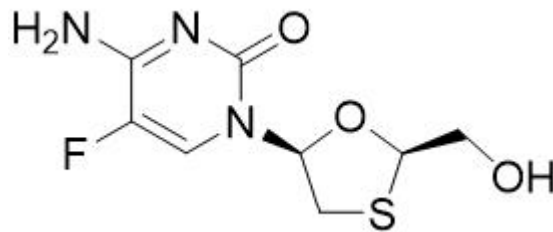
Bictegravir sodium為灰白色至黃色的固體，在20°C的溫度下，其水中溶解度為0.1毫克/毫升。

- FTC屬於合成的cytidine核苷類似物，是一種HIV核苷類似物反轉錄酶抑制劑(HIV NRTI)。

Emtricitabine : FTC的化學名為4-amino-5-fluoro-1-(2*R*-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-5*S*-yl)-(1*H*)-pyrimidin-2-one。FTC是一種帶有硫基之cytidine類似物的(-)鏡像異構物，與其他cytidine類似物不同之處在於第5位置上接有一個氟。



FTC的分子式為 $C_8H_{10}FN_3O_3S$ ，分子量為247.24，其結構式如下：

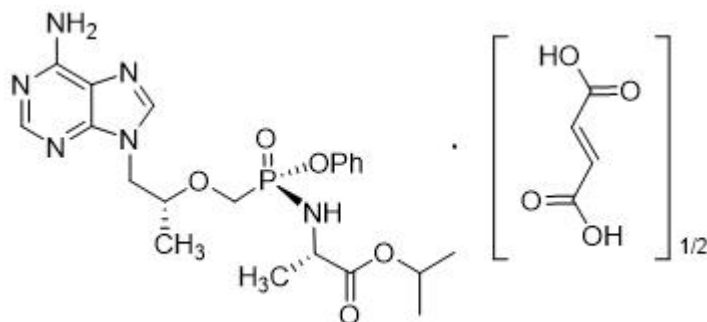


FTC為白色至灰白色的粉末，在25°C的溫度下，其水中溶解度約為112毫克/毫升。

- TAF是一種HIV NRTI，在體內會轉化成tenofovir，tenofovir屬於5'-腺苷單磷酸的開環核苷磷酸鹽(核苷酸)類似物。

Tenofovir alafenamide: Tenofovir alafenamide fumarate藥物成分的化學名為L-alanine, N-[(S)-[[[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl]phenoxyphosphinyl]-, 1-methylethyl ester, (2E)-2-butenedioate (2:1)。

Tenofovir alafenamide fumarate的實驗式為 $C_{21}H_{29}O_5N_6P \cdot \frac{1}{2}(C_4H_4O_4)$ ，分子量為534.50，其結構式如下：



Tenofovir alafenamide fumarate為白色至灰白色或黃褐色的粉末，在20°C的溫度下，其水中溶解度為4.7毫克/毫升。

每顆錠劑含有50毫克BIC (相當於52.5毫克bictegravir sodium)、200毫克FTC與25毫克TAF (相當於28毫克tenofovir alafenamide fumarate)。

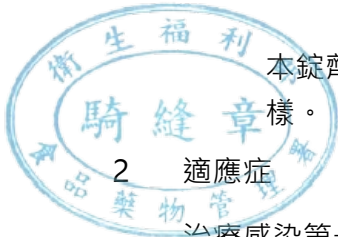
1.2 賦形劑

每顆錠劑含有下列非活性成分：microcrystalline cellulose、croscarmellose sodium、magnesium stearate。本錠劑覆有一層膜衣，膜衣的材料包括iron oxide black、iron oxide red、polyethylene glycol、polyvinyl alcohol、talc、titanium dioxide。

1.3 劑型

膜衣錠。

1.4 藥品外觀



本錠劑為紫褐色的膠囊形膜衣錠，一面刻有「GSI」字樣，另一面刻有「9883」字樣。

2 適應症

治療感染第一型人類免疫缺乏病毒(HIV-1)且不具已知或疑似與bicteggravir或tenofovir抗藥性相關突變的成人與體重至少25公斤的兒童病人。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 開始使用Biktarvy治療前與治療期間應進行的檢測

在開始使用Biktarvy治療之前或開始治療時，應檢測病人是否患有B型肝炎病毒(HBV)感染症[參見警語及注意事項(5.1.1)]。

建議所有病人在開始使用Biktarvy治療之前或開始治療時，以及使用Biktarvy治療期間，只要臨床狀況適合，都應評估血清肌酸酐、估計肌酸酐廓清率、尿糖及尿蛋白。對慢性腎病病人，也應評估血磷[參見警語及注意事項(5.1.4)]。

3.1.2 建議劑量

Biktarvy是一種由三種藥物構成的固定劑量複方產品，內含50毫克的bicteggravir (BIC)、200毫克的emtricitabine (FTC)與25毫克的tenofovir alafenamide (TAF)。Biktarvy用於成人與體重至少25公斤之兒童病人的建議劑量為每日一次，隨食物或不隨食物口服一錠[參見用法及用量(3.3)]。

3.2 調製方式

不適用。

3.3 特殊族群用法用量

3.3.1 孕婦建議劑量

BIKTARVY用於孕婦的建議劑量為每日一次隨食物或不隨食物口服一顆含有50毫克BIC、200毫克FTC和25毫克TAF的錠劑，這是針對在穩定抗反轉錄病毒療法之治療下已達到病毒學抑制效果(HIV-1 RNA低於50 copies/mL)，且對BIKTARVY之任何個別成分皆未產生任何已知之抗藥性的孕婦。在懷孕期間所觀察到BIKTARVY暴露量較低；因此，應密切監測病毒量[參見特殊族群注意事項(6.1)、交互作用(7.5)和藥物動力學特性(11)]。

3.3.2 腎功能不全

對估計肌酸酐廓清率(CrCl)≥30毫升/分鐘的病人，並不須調整BIKTARVY的劑量。

對患有末期腎病(估計肌酸酐廓清率<15毫升/分鐘)且長期接受血液透析治療的成人病人，並不須調整BIKTARVY的劑量。不過，BIKTARVY通常應避免用



於這些病人，只有在認為潛在效益超越可能之風險的情況下，才可使用BIKTARVY治療[參見警語及注意事項(5.1.4)及藥物動力學特性(11)]。在進行血液透析當天，應於血液透析治療結束後再投予BIKTARVY的每日劑量。

對估計肌酸酐廓清率 ≥ 15 毫升/分鐘但 < 30 毫升/分鐘，或 < 15 毫升/分鐘但未長期接受血液透析治療的病人，應避免使用BIKTARVY，因為BIKTARVY用於這些族群的安全性尚未確立[參見藥物動力學特性(11)]。

3.3.3 不建議用於重度肝功能不全的病人

Biktarvy不建議用於重度肝功能不全(Child-Pugh C級)的病人[參見特殊族群注意事項(6.6)及藥物動力學特性(11)]。

4 禁忌

Biktarvy禁止與下列藥物併用：

- dofetilide，因為可能會導致dofetilide的血中濃度升高，從而引發嚴重且/或危及生命的事件[參見交互作用(7.5)]。
- rifampin，因為會使BIC的血中濃度降低，這可能會導致療效喪失及對Biktarvy產生抗藥性[參見交互作用(7.5)]。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 合併感染HIV-1與HBV的病人可能會發生B型肝炎嚴重急性惡化

對感染HIV-1的病人，在開始抗反轉錄病毒治療之前或開始治療時，應檢測是否患有慢性B型肝炎病毒(HBV)感染症[參見用法及用量(3.1.1)]。

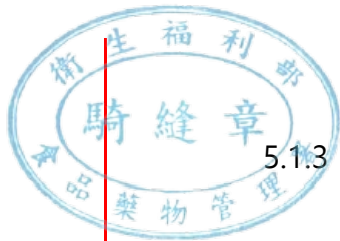
在合併感染HIV-1與HBV並停用含有FTC及/或tenofovir disoproxil fumarate (TDF)成分之產品的病人中，曾有發生B型肝炎嚴重急性惡化(如肝臟代償失調與肝臟衰竭)的報告，因此，停用Biktarvy時也可能會發生這個問題。對合併感染HIV-1與HBV並停用Biktarvy的病人，應嚴密監視，且在停止治療後應進行臨床與實驗室追蹤至少數個月。在適當的情況下，可能須進行抗B型肝炎治療，尤其是患有晚期肝病或肝硬化的病人，因為治療後肝炎惡化可能會導致肝臟代償失調與肝臟衰竭。

5.1.2 因藥物交互作用而發生不良反應或喪失病毒學療效反應的風險

將Biktarvy與某些其他藥物併用可能會引發已知或潛在重大的藥物交互作用，其中有些可能會導致[參見禁忌(4)及交互作用(7.5)]：

- Biktarvy的療效喪失，並可能引發抗藥性。
- 因併用藥物的暴露量升高而發生可能具臨床意義的不良反應。

這些可能發生及已知的重大藥物交互作用的預防或處置步驟，包括給藥建議，請參見表2。在使用Biktarvy治療之前與治療期間都應考慮發生藥物交互



5.1.3

作用的可能性；在使用Biktarvy治療期間，應針對併用藥物進行評估；並應監視是否發生與併用藥物相關的不良反應。

免疫重建症候群

在接受複合式抗反轉錄病毒藥物治療的病人中，曾有發生免疫重建症候群的報告。在開始進行複合式抗反轉錄病毒治療期間，免疫系統有反應的病人可能會因無症狀或殘留的伺機性感染[如鳥型分枝桿菌感染、巨細胞病毒感染、肺囊蟲肺炎(PCP)或結核病]而出現發炎反應，並可能需要進一步的評估與治療。

在免疫重建的情況下，也曾有發生自體免疫疾病(如Graves氏症、多發性肌炎、Guillain-Barré症候群與自體免疫性肝炎)的報告；不過，開始發生的時間較為多變，並可能會在開始治療許多個月之後才發生。

5.1.4 新發生或惡化的腎功能不全

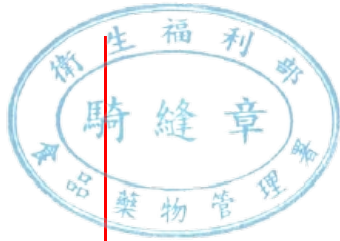
在動物毒理學研究與人體試驗中都會有在使用tenofovir前驅藥時發生腎功能不全的報告，包括急性腎衰竭與Fanconi氏症候群(腎小管受損合併重度低血磷)的病例。在Biktarvy的臨床試驗中，並無任何發生Fanconi氏症候群或近端腎小管病變(PRT)的病例。

曾有在使用含tenofovir alafenamide 成分藥品後發生腎功能不全的上市後案例，包括急性腎衰竭、近端腎小管病變 (proximal renal tubulopathy, PRT) 及Fanconi 氏症候群。雖然大部分的案例具有可能導致該腎臟事件之潛在干擾因子的特徵，但這些因子也可能使病人易產生tenofovir 相關的不良事件。在針對先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療紀錄且eGFRs高於30毫升/分鐘之受試者，以及達到病毒學抑制效果後轉換成Biktarvy且eGFRs高於50毫升/分鐘之受試者所進行的Biktarvy臨床試驗中，到第48週時，使用Biktarvy治療的受試者只有不到1%發生腎臟嚴重不良事件[參見副作用/不良反應(8.2)]。

患有末期腎病且長期接受血液透析治療的病人

BIKTARVY通常應避免用於患有末期腎病(估計CrCl<15毫升/分鐘)且長期接受血液透析治療的成人病人，但如果認為潛在效益超越可能的風險，則可考慮使用BIKTARVY治療[參見用法及用量(3.1.2)]。在一項針對感染HIV-1、患有末期腎病(估計CrCl<15毫升/分鐘)且長期接受血液透析治療之成人病人使用emtricitabine + tenofovir alafenamide合併elvitegravir + cobicistat固定劑量複方錠劑(E/C/F/TAF)治療的研究中，療效在96週仍可維持穩定，但emtricitabine的暴露量明顯高於腎功能正常的病人。在這項研究的延伸試驗中，有10位病人轉換成BIKTARVY，其療效亦可維持48週。雖然並未發現任何額外的不良反應，但emtricitabine暴露量升高的影響仍然不明[參見副作用/不良反應(8.2)及藥物動力學特性(11)]。

使用tenofovir前驅藥治療且腎功能不全的病人，以及使用腎毒性藥物(包括非類固醇抗發炎藥)治療的病人，發生腎臟相關不良反應的風險都會升高。



建議所有病人在開始使用Biktarvy治療之前或開始治療時，以及使用Biktarvy治療期間，都應依臨床上適合的時程評估血清肌酸酐、估計肌酸酐廓清率、尿糖及尿蛋白。對慢性腎病病人，也應評估血磷。如果病人發生具臨床意義的腎功能降低或Fanconi氏症候群，則應停用Biktarvy。

5.1.5 乳酸中毒/嚴重肝臟腫大合併脂肪肝

單獨使用核苷類似物，包括emtricitabine (Biktarvy的成分之一)與tenofovir DF (另一種tenofovir前驅藥)，或與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用時，曾有發生乳酸中毒及嚴重肝臟腫大合併脂肪肝(包括死亡病例)的報告。任何病人只要臨床或實驗室檢驗結果顯示發生乳酸中毒或明顯的肝毒性(可能包括肝臟腫大及脂肪肝，即使沒有明顯的轉胺酶升高現象)，都應暫停使用Biktarvy治療。

5.2 藥物濫用及依賴性

不適用。

5.3 操作機械能力

不適用。

5.4 實驗室檢測

不適用。

5.5 其他注意事項

不適用。

6 特殊族群注意事項

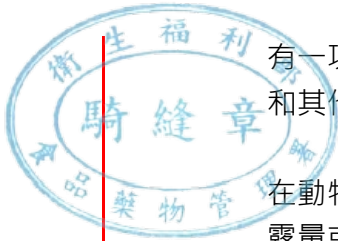
6.1 懷孕

孕婦曝藥登錄中心

目前已設立了一個孕婦曝藥登錄中心，旨在監測曾於懷孕期間暴露於Biktarvy之個體的懷孕結果。鼓勵健康照護人員透過全球資訊網www.apregistry.com/登錄病人。

風險摘要

自觀察性研究和針對於懷孕期間使用BIC、FTC和TAF者之孕婦曝藥登錄中心(APR)所獲得的資料皆未確認存有發生重大出生缺陷、流產或其他不良母體或胎兒結果的藥物相關風險。使用含有BIC、FTC或TAF之產品治療之孕婦的通報使APR得以針對這些成分進行整體風險評估。現有的APR資料顯示，BIC、FTC或TAF的整體重大出生缺陷風險和大都會亞特蘭大先天缺陷研究計劃(MACDP)之美國參考人口中的重大出生缺陷背景發生率(2.7%)並無任何具統計意義的差異(參見試驗資料)。APR中並無流產發生率方面的報告。在美國的一般族群中，經臨床確認之懷孕族群中的估計流產背景發生率為15-20%。



有一項開放性試驗也曾評估過BIKTARVY的安全性，這項試驗顯示，安全性方面的結果和其他成人試驗無顯著差異(參見試驗資料)。

在動物生殖毒理試驗中，投予Biktarvy的個別成分時，在不具母體毒性(兔子)之藥品暴露量或高於人類建議劑量(RHD)之藥品暴露量(大鼠與小鼠)下，並未發現任何不良發育結果的跡象(參見試驗資料)。在器官發生期間，BIC的全身藥品暴露量(AUC)約為在Biktarvy之RHD劑量下所達到之暴露量的36倍(大鼠)與0.6倍(兔子)，FTC約為60倍(小鼠)與108倍(兔子)，TAF約為2倍(大鼠)與78倍(兔子)。在大鼠出生前/後發育試驗中，母體全身藥品暴露量(AUC)為人類於RHD劑量下所達到之個別成分暴露量的30倍(BIC)、60倍(FTC)與19倍(TDF)。

試驗資料

人體試驗資料

一項開放性臨床試驗曾針對33位感染HIV-1、已達病毒學抑制效果(HIV-1 RNA < 50 copies/mL)、且對BIC、FTC或TAF皆未產生任何抗藥性的懷孕成人評估使用BIKTARVY治療的結果。懷孕成人從第二或第三孕期開始到產後期間接受BIKTARVY(含有50毫克BIC、200毫克FTC和25毫克TAF)每日一次的治療。在懷孕期間，BIC、FTC和TAF的暴露量都要比產後的暴露量低[參見藥物動力學特性(11)]。完成試驗的32位成人受試者在懷孕期間、生產時、一直到產後第18週都可維持病毒抑制效果。基礎期的中位CD4+細胞計數為558 cells/ μ L，產後第12週的CD4+細胞計數相較於基礎期的中位變化為159 cells/ μ L。全部29位新生兒受試者在出生時及/或出生後4至8週的HIV-1 PCR檢測結果皆為陰性/未檢出。這項試驗的安全性相關結果和其他成人試驗無顯著差異。

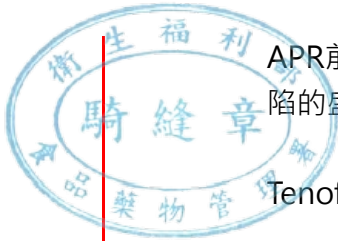
目前僅曾針對已達病毒學抑制效果的孕婦進行過BIKTARVY的研究，且在懷孕期間所觀察到的BIKTARVY血漿暴露量較產後低。因此，對在穩定抗反轉錄病毒療法之治療下已達到病毒學抑制效果，且對BIKTARVY之任何個別成分皆未產生任何已知之抗藥性的孕婦，建議可使用BIKTARVY治療。

Bictegravir (BIC):

根據總共涵蓋超過500個在懷孕期間暴露於含BIC之療法且產下活產兒之病例(包括423個在第一孕期暴露的病例，以及113個在第二/三孕期暴露的病例)的APR前瞻性報告，在第一孕期和第二/三孕期暴露於含BIC之療法的活產兒中，出生缺陷的盛行率分別為4.3% (95% CI : 2.5%至6.6%)和1.8% (0.2% , 6.2%)。

Emtricitabine (FTC):

根據總共涵蓋超過6,500個在懷孕期間暴露於含FTC之療法且產下活產兒之病例(包括超過4,800個在第一孕期暴露的病例，以及超過1,700個在第二/三孕期暴露的病例)的



APR前瞻性報告，在第一孕期和第二/三孕期暴露於含FTC之療法的活產兒中，出生缺陷的盛行率分別為2.9% (95% CI：2.5%至3.4%)和2.8% (95% CI：2.1%至3.7%)。

Tenofovir Alafenamide (TAF):

根據總共涵蓋超過1,200個在懷孕期間暴露於含TAF之療法且產下活產兒之病例(包括超過1000個在第一孕期暴露的病例，以及超過200個在第二/三孕期暴露的病例)的APR前瞻性報告，在第一孕期和第二/三孕期暴露於含TAF之療法的活產兒中，出生缺陷的盛行率分別為3.9% (95% CI：2.8%至5.2%)和4.8% (95% CI：2.5%至8.3%)。

APR的方法學限制包括採用MACDP做為外部對照組。MACDP中的族群並不具疾病專一性，僅針對有限地理區域中的個體和嬰兒進行評估，且未包含妊娠週數少於20週的出生結果。

動物試驗資料

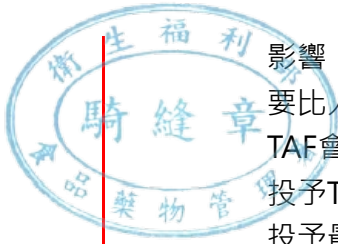
Bictegravir：曾對懷孕的大鼠(5、30或300毫克/公斤/日)和兔子(100、300或1000毫克/公斤/日)分別於懷孕第7至17天及第7至19天口服投予BIC。在最高約為人類於Biktarvy之RHD劑量下所達到之藥品暴露量(AUC)的36倍(大鼠)及0.6倍(兔子)的BIC暴露量下，並未發現任何胚胎-胎兒不良影響。在兔子的試驗中，在母體毒性劑量下(1000毫克/公斤/日；比人類於RHD劑量下所達到的暴露量高出約1.4倍)，曾發現自發性胚胎吸收、臨床徵兆增加[排泄物變化、身體瘦小及觸感冰冷]及體重減輕的現象。

在一項出生前/後發育試驗中，曾對懷孕大鼠從懷孕第6天至哺乳/產後第24天口服投予BIC (最高達300毫克/公斤/日)。在出生前至哺乳期間每天暴露於藥品的仔鼠中，在分別較人類於RHD劑量下所達到之藥品暴露量(AUC)高出約30倍與11倍的母體暴露量與仔鼠暴露量下，並未發現任何明顯不良反應。

Emtricitabine：曾對懷孕的小鼠(250、500或1000毫克/公斤/日)和兔子(100、300或1000毫克/公斤/日)在器官發生期間(分別為懷孕第6至15天，以及第7至19天)口服投予FTC。在以emtricitabine進行的胚胎-胎兒毒性試驗中，在較人類於RHD劑量下所達到之藥品暴露量高出約60倍(小鼠)及108倍(兔子)的暴露量下，並未發現任何明顯的毒性作用。

在一項以FTC進行的出生前/後發育試驗中，曾對小鼠投予最高達1000毫克/公斤/日的劑量；在出生前至性成熟期間每天暴露於藥物的仔鼠中，在較人類於RHD劑量下所達到之暴露量(AUC)高出約60倍的每日暴露量下，並未發現任何與藥物直接相關的明顯不良反應。

Tenofovir alafenamide：曾對懷孕的大鼠(25、100或250毫克/公斤/日)和兔子(10、30或100毫克/公斤/日)在器官發生期間(分別為懷孕第6至17天，以及第7至20天)口服投予TAF。在大鼠和兔子的試驗中，在較人類於Biktarvy之每日建議劑量下所達到之藥品暴露量高出約2倍(大鼠)及78倍(兔子)的TAF暴露量下，並未發現任何胚胎-胎兒不良



影響。TAF會快速轉化成tenofovir；在大鼠和兔子中所觀察到的tenofovir暴露量分別要比人類在RHD劑量下所達到的tenofovir暴露量高出55倍(大鼠)與86倍(兔子)。由於TAF會快速轉化成tenofovir，且對大鼠和小鼠投予TAF後所達到的tenofovir暴露量較投予TDF時低，因此僅曾以TDF進行過一項大鼠出生前/後發育試驗。這項試驗係持續投予最高達600毫克/公斤/日的劑量至哺乳期；在懷孕第7天[及哺乳第20天]時，在較人類於Biktarvy之RHD劑量下所達到之藥品暴露量高出約12 [19]倍的tenofovir暴露量下，在仔鼠中並未發現任何不良影響。

6.2 哺乳

風險摘要

已發表之文獻的資料顯示，BIC、FTC、TAF和tenofovir會出現於人類的乳汁中。目前並無任何關於BIC對餵哺母乳之嬰兒的影響方面的資料。已發表之文獻的資料並未顯示FTC或TAF會對餵哺母乳的嬰兒造成不良影響。目前並無任何關於BIC、FTC或TAF對乳汁生成作用之影響方面的資料。

餵哺母乳的潛在風險包括(1)HIV-1陰性的嬰兒被母親傳染HIV-1，(2) HIV-1陽性的嬰兒出現病毒抗藥性，(3)餵哺母乳的嬰兒發生和在成人中所見者類似的不良反應。

6.3 有生育能力的女性與男性

不適用。

6.4 小兒

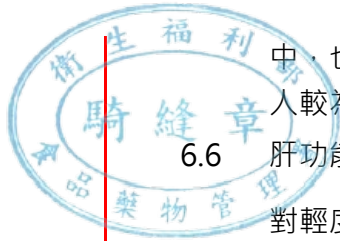
在體重高於或等於25公斤的兒童病人中，使用Biktarvy治療HIV-1感染症的安全性及有效性已經獲得確立[參見適應症(2)及用法及用量(3.1.2)]。

成人試驗及一項針對已達到病毒學抑制效果、12至小於18歲、體重至少35公斤並接受Biktarvy治療至第48週之兒童受試者(試驗1474的族群1，N=50)及已達到病毒學抑制效果、6至小於12歲、體重至少25公斤並接受Biktarvy治療至第24週之兒童受試者(試驗1474的族群2，N=50)所進行的開放性試驗都支持對6至小於18歲且體重至少25公斤的兒童病人使用Biktarvy治療。Biktarvy用於這些兒童病人的安全性與療效和成人相當，且Biktarvy之組成成分的暴露量並無任何具臨床意義的變化[參見副作用/不良反應(8.2)、藥物動力學特性(11)及臨床試驗資料(12.4)]。

Biktarvy用於體重低於25公斤之兒童病人的安全性及有效性尚未確立。

6.5 老年人

針對已達病毒學抑制效果之受試者所進行的臨床試驗(試驗4449、1844和1878)曾收錄111位65歲(含)以上並接受BIKTARVY治療的受試者，包括86位在一項針對65歲(含)以上之受試者所進行的開放性單臂試驗中從原先之抗反轉錄病毒療法轉換成BIKTARVY的病人[參見臨床研究(14.3)]。在這些試驗中接受BIKTARVY治療的病人總數中，有100位(90%)為65至74歲，有11位(10%)為75至84歲。在老年受試者與18歲至65歲以下的成人之間，並未觀察到安全性或有效性方面的整體性差異，在其他已發表的臨床經驗



中，也未發現老年病人與較年輕之病人的療效反應存有差異，但不能排除有些老年病人較為敏感的可能性。

6.6 肝功能不全

對輕度(Child-Pugh A級)或中度(Child-Pugh B級)肝功能不全的病人，並不建議調整Biktarvy的劑量。目前尚未針對重度肝功能不全(Child-Pugh C級)的病人進行過Biktarvy的研究。因此，Biktarvy並不建議用於重度肝功能不全的病人[參見用法及用量(3.3.3)及藥物動力學特性(11)]。

6.7 腎功能不全

對估計肌酸酐廓清率(CrCl) ≥ 30 毫升/分鐘的病人，並不須調整BIKTARVY的劑量。

對患有末期腎病(估計肌酸酐廓清率 < 15 毫升/分鐘)且長期接受血液透析治療的成人病人，並不須調整BIKTARVY的劑量。不過，BIKTARVY通常應避免用於這些病人，只有在認為潛在效益超越可能之風險的情況下，才可使用BIKTARVY治療[參見警語及注意事項(5.1.4)及藥物動力學特性(11)]。在進行血液透析當天，應於血液透析治療結束後再投予BIKTARVY的每日劑量。

對估計肌酸酐廓清率 ≥ 15 毫升/分鐘但 < 30 毫升/分鐘，或 < 15 毫升/分鐘但未長期接受血液透析治療的病人，應避免使用BIKTARVY，因為BIKTARVY用於這些族群的安全性尚未確立[參見藥物動力學特性(11)]。

6.8 其他族群

不適用。

7 交互作用

7.1 其他抗反轉錄病毒藥物

由於Biktarvy是一種完整的治療配方，因此並不建議與其他用於治療HIV-1感染症的抗反轉錄病毒藥物併用[參見適應症(2)]。在此並未提供與其他抗反轉錄病毒藥物間可能發生之藥物-藥物交互作用方面的詳細資訊，因為目前並不確知併用HIV-1抗反轉錄病毒療法的安全性與療效。

7.2 Biktarvy對其他藥物造成影響的可能性

體外試驗結果顯示，BIC在具抑制有機陽離子運輸蛋白2 (OCT2)與多重藥物及毒素排出運輸蛋白1 (MATE1)的作用。將Biktarvy與屬於OCT2及MATE1之作用受質的藥物(如:dofetilide)併用可能會升高這些藥物的血中濃度(參見表1)。

7.3 其他藥物對Biktarvy中之一種或多種成分造成影響的可能性

BIC是CYP3A與UGT1A1的受質。屬於強效CYP3A誘導劑且為UGT1A1誘導劑的藥物可能會使BIC的血中濃度明顯降低，這可能會導致Biktarvy的療效喪失及產生抗藥性[參見藥物動力學特性(11)]。

將BIC與屬於強效CYP3A抑制劑且為UGT1A1抑制劑的藥物併用可能會使BIC的血中濃度明顯升高。



TAF是P-醣蛋白(P-gp)與乳癌抗性蛋白(BCRP)的作用受質。與會抑制P-gp與BCRP的藥物併用可能會增進TAF的吸收並升高其血中濃度[參見藥物動力學特性(11)]。與會誘導P-gp活性的藥物併用預期會降低TAF的吸收，從而導致TAF的血中濃度降低，這可能會導致Biktarvy的療效喪失及產生抗藥性(參見表1)。

7.4 會影響腎功能的藥物

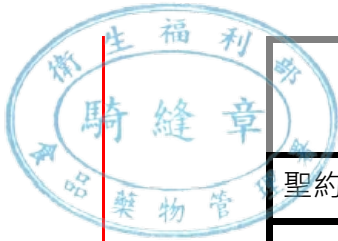
由於FTC與tenofovir主要都是透過腎絲球體過濾作用與腎小管主動分泌作用經由腎臟排泄，因此，將Biktarvy與會降低腎功能或競爭腎小管主動分泌作用的藥物併用時，可能會升高FTC、tenofovir及其他透過腎臟排除之藥物的濃度，這可能會升高發生不良反應的風險。透過腎小管主動分泌作用排出的藥物包括但不限於acyclovir、cidofovir、ganciclovir、valacyclovir、valganciclovir、aminoglycosides (如:gentamicin)及高劑量或多重NSAID類藥物[參見警語及注意事項(5.1.4)]。

7.5 已確立及可能具重要意義的藥物交互作用

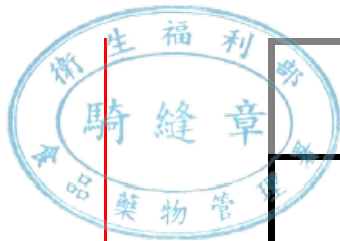
表1列出了已確立或可能具臨床意義的藥物交互作用，以及建議的預防或處理措施。在此論及的藥物交互作用乃是以針對Biktarvy或Biktarvy之個別成分(BIC、FTC與TAF)所進行的研究為基礎，或是使用Biktarvy時可能會發生的藥物交互作用[參見禁忌(4)、警語及注意事項(5.1.2)及藥物動力學特性(11)]。

表1 已確立及可能具重要意義的藥物交互作用^a：可能的建議方案

併用藥物類別： 藥物名稱	對濃度的影響 ^b	臨床建議
抗心律不整藥物： dofetilide	↑ Dofetilide	禁止併用，因為可能會發生與使用dofetilide治療相關的嚴重及/或危及生命的事件[參見禁忌(4)]。
抗癲癇藥物： carbamazepine ^c oxcarbazepine phenobarbital phenytoin	↓ BIC ↓ TAF	應考慮併用其他抗癲癇藥物。
抗分枝桿菌藥物： rifabutin ^c rifampin ^{c,d} rifapentine	↓ BIC ↓ TAF	禁止與rifampin併用，因為rifampin會對Biktarvy中的BIC成分造成影響[參見禁忌(4)]。 不建議與rifabutin或rifapentine併用。
草藥製劑：	↓ BIC	不建議與聖約翰草併用。



併用藥物類別： 藥物名稱	對濃度的影響 ^b	臨床建議
聖約翰草 ^e	↓ TAF	
含有多價陽離子(如鎂、鋁、鈣、鐵)的口服藥物或補充劑： 鈣或鐵補充劑 ^c 含有陽離子的制酸劑或緩瀉劑 ^c Sucralfate Buffered medications	↓ BIC	<u>含有鋁/鎂的制酸劑：</u> 可於服用含有鋁/鎂之制酸劑的至少2小時前或6小時後服用Biktarvy。 不建議在服用含有鋁/鎂之制酸劑的同時或2小時後投予Biktarvy。 <u>含有鈣或鐵的補充劑或制酸劑：</u> Biktarvy與含有鈣或鐵的補充劑或制酸劑可同時隨食物服用。 不建議在空腹狀態下同時服用Biktarvy與含有鈣或鐵的補充劑或制酸劑，或在服用含有鈣或鐵之補充劑或制酸劑的2小時後投予Biktarvy。 <u>懷孕個體：</u> <u>含有鋁/鎂的制酸劑：</u> 不論進食狀態為何，皆可於服用含有鋁/鎂之制酸劑的至少2小時前或6小時後服用Biktarvy。 <u>含有鈣或鐵的補充劑或制酸劑：</u> Biktarvy與含有鈣或鐵的補充劑或制酸劑可同時隨食物服用；但在空腹狀態下服藥時，應於服用含有鈣或鐵之補充劑或制酸劑



併用藥物類別： 藥物名稱	對濃度的影響 ^b	臨床建議
		的至少2小時前或6小時後服用Biktarvy。
Metformin	↑ Metformin	參閱之處方資訊中的Biktarvy與metformin併用的效益風險評估。

a. 此表並未列出所有的狀況。

b. ↑=升高，↓=降低

c. 藥物-藥物交互作用研究為以Biktarvy或其個別成分所進行而得到之結果。

d. 強效的CYP3A與P-gp誘導劑，以及UGT1A1誘導劑。

e. 聖約翰草的誘導效力可能會因不同的製備而有很大的差異。

7.6 與Biktarvy不會發生具臨床意義之交互作用的藥物

根據以Biktarvy或Biktarvy之個別成分所進行的藥物交互作用研究，將Biktarvy與下列藥物併用時，並未觀察到任何具臨床意義的藥物交互作用：ethinyl estradiol、ledipasvir/sofosbuvir、midazolam、norgestimate、sertraline、sofosbuvir、sofosbuvir/velpatasvir、以及sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應在本仿單的其他段落中有詳細的說明：

- B型肝炎嚴重急性惡化[參見警語及注意事項(5.1.1)]
- 免疫重建症候群[參見警語及注意事項(5.1.3)]
- 新發生或惡化的腎功能不全[參見警語及注意事項(5.1.4)]
- 乳酸中毒/嚴重肝臟腫大合併脂肪肝[參見警語及注意事項(5.1.5)]

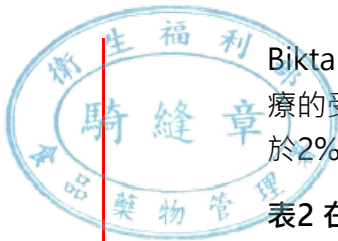
8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反應實務中所觀察到的發生率。

針對先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療紀錄之成人病人所進行的臨床試驗

Biktarvy之主要安全性評估的依據為兩項總共收錄1274位感染HIV-1且先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療紀錄之成人受試者的隨機、雙盲、活性藥物對照試驗(試驗1489與試驗1490)的144週資料。在第144週之後，受試者進入選擇性開放性標示延伸試驗階段，接受額外96週的BIKTARVY治療(試驗結束)。在雙盲試驗階段與延伸試驗階段分別共有634位和1025位受試者接受每日一錠Biktarvy的治療[參見臨床研究(12.2)]。

在試驗1489或試驗1490之Biktarvy組中有至少5%之受試者通報的最常見不良反應(所有等級)為腹瀉、噁心與頭痛。在144週間因發生不良事件(不考慮嚴重度)而停止使用



Biktarvy、abacavir [ABC]/dolutegravir [DTG]/lamivudine [3TC]或DTG+FTC/TAF治療的受試者比例分別為1%、2%及2%。表2所示為Biktarvy組中之發生頻率高於或等於2%的不良反應(所有等級)。

表2 在試驗1489或1490中，有 $\geq 2\%$ 感染HIV-1且先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療紀錄之Biktarvy組成人受試者通報的不良反應^a(所有等級) (144週分析)

不良反應	試驗1489		試驗1490	
	BIKTARVY N=314	ABC/DTG/3T C N=315	BIKTARVY N=320	DTG+FTC/TA F N=325
腹瀉	6%	4%	3%	3%
噁心	6%	18%	3%	5%
頭痛	5%	5%	4%	3%
疲倦	3%	4%	2%	2%
異常作夢	3%	3%	<1%	1%
頭暈	2%	3%	2%	1%
失眠	2%	3%	2%	<1%
腹脹	2%	2%	1%	2%

a. 不良反應的發生頻率乃是以被研究人員認定為可歸因於試驗藥物的所有不良事件為基礎。在使用Biktarvy治療的受試者中，並無任何第2級(含)以上之不良反應的發生率 $>1\%$ 。

在試驗1489與1490的Biktarvy組受試者中，發生率低於2%的其他不良反應(所有等級)包括嘔吐、胃腸脹氣、消化不良、腹痛、皮疹及憂鬱症。

有2%的Biktarvy組受試者發生自殺意念、自殺意圖及憂鬱症自殺；這些事件主要都是發生於原先即有憂鬱症病史、先前曾試圖自殺或患有精神疾病的受試者。

大部份(84%)與Biktarvy相關的不良反應都屬於第1級反應。

在試驗1489和1490之開放性延伸治療階段中所觀察到的不良反應和進行第144週分析時在投予BIKTARVY之受試者中的觀察結果無顯著差異。

針對已達到病毒學抑制效果之成人病人所進行的臨床試驗

Biktarvy用於已達到病毒學抑制效果之成人病人的安全性乃是依據一項隨機、雙盲、活性藥物對照試驗(試驗1844)中之282位受試者的48週資料，這項試驗乃是讓已達到病毒學抑制效果的受試者從DTG+ABC/3TC或ABC/DTG/3TC轉換成Biktarvy；一項開



放性、活性藥物對照試驗中之290位病人的48週資料，這項試驗乃是讓已達到病毒學抑制效果的受試者從含有atazanavir (ATV) (與cobicistat或ritonavir合併給藥)或darunavir (DRV) (與cobicistat或ritonavir合併給藥)加FTC/TDF或ABC/3TC之療法轉換成Biktarvy (試驗1878)；以及一項隨機、雙盲、活性藥物對照試驗的48週資料，這項試驗乃是讓284位已達到病毒學抑制效果的受試者從DTG加FTC/TAF或FTC/TDF轉換成Biktarvy (試驗4030)。整體而言，在試驗1844、1878和4030中，已達到病毒學抑制效果之成人受試者中的安全性概況和先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療記錄的受試者相似[參見臨床研究(12.3)]。

腎功能不全的病人

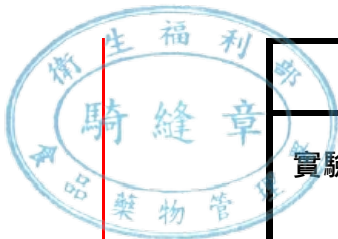
有一項單臂開放性臨床研究(GS-US-292-1825)曾評估emtricitabine + tenofovir alafenamide的安全性，在這項研究中，有55位患有末期腎病(eGFR_{CG}<15毫升/分鐘)、長期接受血液透析治療、且已達到病毒學抑制效果的HIV-1感染病人使用emtricitabine + tenofovir alafenamide合併elvitegravir + cobicistat固定劑量複方錠劑治療96週。在研究GS-US-292-1825的延伸試驗期間，有10位病人改用BIKTARVY治療48週。在這項研究中，在患有末期腎臟疾病且長期接受血液透析治療的病人中並未發現任何額外的不良反應[參見警語及注意事項(5.1.4)及藥物動力學特性(11)]。

實驗室檢驗異常

在試驗1489與1490中有至少2%接受Biktarvy治療之受試者發生之實驗室檢驗異常(第3-4級)的發生頻率如表3所示。

表3 在試驗1489或1490中，有≥2%接受Biktarvy治療之受試者通報的實驗室檢驗異常(第3-4級) (144週分析)

	試驗1489		試驗1490	
實驗室參數異常 ^a	BIKTARVY N=314	ABC/DTG/3T C N=315	BIKTARVY N=320	DTG+FTC/TAF F N=325
澱粉酶(>2.0 × ULN)	3%	4%	3%	4%
ALT (>5.0 × ULN)	2%	2%	3%	1%
AST (>5.0 × ULN)	5%	3%	2%	3%
肌酸激酶 (≥10.0 × ULN)	8%	8%	6%	4%



實驗室參數異常 ^a	試驗1489		試驗1490	
	BIKTARVY N=314	ABC/DTG/3T C N=315	BIKTARVY N=320	DTG+FTC/TAF F N=325
嗜中性白血球 ($<750 \text{ mm}^3$)	3%	4%	3%	2%
LDL膽固醇(空腹) ($>190 \text{ mg/dL}$)	5%	5%	4%	6%
脂肪酶($>3.0 \times \text{ULN}$) ^b	2%	2%	$<1\%$	2%
GGT ($>5.0 \times \text{ULN}$)	2%	2%	1%	1%

ULN=正常值上限

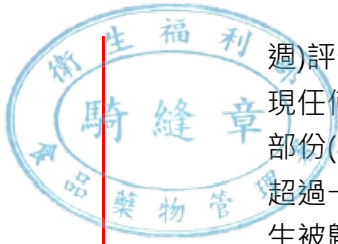
- a. 發生頻率是根據於治療期間出現的實驗室檢驗異常。
b. 僅針對血清澱粉酶 $> 1.5 \times \text{ULN}$ 的受試者進行脂肪酶檢測。

血清肌酸酐的變化：BIC已證實會抑制腎小管的肌酸酐分泌作用，進而升高血清肌酸酐，但不會影響腎絲球體的功能[參見藥理特性(10.2)]。血清肌酸酐升高的現象會於開始治療後4週內出現，然後會維持穩定至第144週。在試驗1489與1490中，Biktarvy組中的第144週血清肌酸酐較基礎期升高之幅度的中位數(Q1, Q3)為0.11 (0.03, 0.19) mg/dL，和接受ABC/DTG/3TC或DTG+FTC/TAF治療的對照組大致相當。在Biktarvy的臨床試驗中，直到第144週都未發現任何因發生腎臟不良事件而停藥的病例。

膽紅素的變化：在試驗1489與1490中，到第144週時，共有17%使用Biktarvy治療的受試者出現總膽紅素升高的現象。這些升高現象主要皆為第1級(1.0至1.5倍ULN) (12%)與第2級(1.5至2.5倍ULN) (4%)的反應，且並未伴隨發生肝臟不良反應或其他肝臟相關實驗室檢驗異常。有5位使用Biktarvy的病人(1%)發生第3級膽紅素升高，但並未被認定與試驗藥物相關。在ABC/DTG/3TC組與DTG+FTC/TAF組中，各等級之膽紅素升高的發生率分別為7%與8%。這些升高現象主要皆為第1級(ABC/DTG/3TC組5%，DTG+FTC/TAF組7%)或第2級(ABC/DTG/3TC組2%，DTG+FTC/TAF組2%)的反應。在Biktarvy的臨床研究中，直到第144週都未發現任何因發生肝臟不良事件而停藥的病例。

針對兒童受試者所進行的臨床試驗

一項開放性臨床試驗(試驗1474)曾針對感染HIV-1、已達到病毒學抑制效果、12至小於18歲且體重至少35公斤的受試者(N=50) (群組1) (評估至第48週)，以及已達到病毒學抑制效果、6至小於12歲且體重至少25公斤的受試者(N=50) (群組2) (評估至第24



過)評估Biktarvy的安全性[參見臨床研究(12.4)]。和成人中的觀察結果相比較，並未發現任何新的不良反應或實驗室檢驗異常。有10%的兒童受試者通報發生不良反應。大部份(85%)的不良反應都屬於第1級反應。並無任何發生第3或4級不良反應的報告。有超過一位受試者通報的不良反應(不論嚴重度為何)為腹痛(n=2)。有一位受試者(1%)發生被歸類為第2級不良反應的失眠與焦慮，並因而停用Biktarvy。其他有單一受試者發生的不良反應和在成人中所見的不良反應大致相同。

8.3 上市後經驗

在BIKTARVY或含有TAF之產品的核准後使用期間曾發現下列事件。由於這些事件乃是由不特定大小的族群主動通報而得，因此不一定能確切估算其發生頻率或確立其與使用藥物的因果關係。

皮膚與皮下組織疾患

血管性水腫、Stevens-Johnson症候群與蕁麻疹

9 過量

目前並無任何關於病人使用Biktarvy過量方面的資料。如果用藥過量，應監測病人是否出現毒性反應的跡象。Biktarvy使用過量時的處置方式為一般的支持性措施，包括監視生命徵象與觀察病人的臨床狀態。

若於投予FTC後的1.5小時內開始進行血液透析治療，在3小時透析期間約可移除30%的FTC劑量(血液流速為400毫升/分鐘，透析液流速為600毫升/分鐘)。目前並不確知FTC是否可透過腹膜透析移除。

血液透析可有效移除tenofovir，萃取係數約為54%。

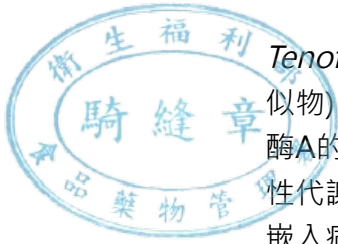
10 藥理特性

10.1 作用機轉

Biktarvy是一種由bictegravir (BIC)、emtricitabine (FTC)與tenofovir alafenamide (TAF)等抗反轉錄病毒藥品所組成的固定劑量複方製劑。

Bictegravir：BIC會抑制HIV-1嵌合酶的鏈轉移活性(嵌合酶鏈轉移抑制劑；INSTI)，HIV-1嵌合酶是一種錄有HIV-1基因譯碼的酵素，也是病毒複製所必需的酵素。抑制嵌合酶可阻止線性HIV-1 DNA嵌入宿主的基因組DNA，從而遏阻HIV-1原病毒的形成與病毒的繁殖。

Emtricitabine：FTC是一種合成的cytidine核苷類似物，FTC會被細胞酵素磷酸化，形成emtricitabine 5'-triphosphate。Emtricitabine 5'-triphosphate會和天然受質deoxycytidine 5'-triphosphate競爭，並會和新生的病毒DNA結合，從而抑制HIV-1反轉錄酶的活性，並導致DNA鏈終止。Emtricitabine 5'-triphosphate對哺乳動物的DNA聚合酶 α 、 β 、 ϵ 及粒線體DNA聚合酶 γ 而言是一種弱效的抑制劑。



Tenofovir Alafenamide : TAF為tenofovir的氨基磷酸酯前驅藥(2'-去氧腺苷單磷酸類似物)。TAF的血漿暴露量使其得以滲透進入細胞，然後，TAF在細胞內會透過組織蛋白酶A的水解作用轉化成tenofovir。Tenofovir隨後會再經細胞激酶的磷酸化作用形成活性代謝物tenofovir diphosphate。Tenofovir diphosphate會透過HIV反轉錄酶的作用嵌入病毒DNA，導致DNA鏈終止，從而抑制HIV-1的複製作用。

Tenofovir diphosphate是一種弱效的哺乳動物DNA聚合酶(包括粒線體DNA聚合酶 γ)抑制劑，且在細胞培養試驗中並無任何證據顯示其具有粒線體毒性。

10.2 藥效藥理特性

心臟電氣生理學

在一項針對48位健康受試者所進行的完整QT/QTc試驗中，BIC在相當於建議劑量之1.5倍與6倍的劑量下都不會影響QT/QTc間期，也不會延長PR間期。在一項針對48位健康受試者所進行的完整QT/QTc研究中，TAF在建議劑量下或在相當於建議劑量之5倍的劑量下都不會影響QT/QTc間期，也不會延長PR間期。目前並不確知FTC對QT間期的影響。

對血清肌酸酐的影響

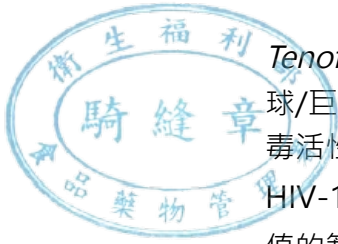
在連續14天每天一次隨食物投予BIC 75毫克(核准建議劑量的1.5倍)的健康受試者中，和安慰劑相比較，第7和第14天時的血清肌酸酐相較於基礎值的平均變化為0.1 mg/dL。BIC對估計肌酸酐廓清率或實際腎絲球體過濾率(評估依據為探測藥物iohexol的廓清率)都不會造成明顯的影響。

細胞培養試驗中的抗病毒活性

細胞培養試驗顯示，BIC、FTC與TAF這三種藥物的組合在抗病毒活性方面並不會產生拮抗作用。

Bictegravir : 曾針對BIC評估其在類淋巴母細胞株、PBMCs、初級單核球/巨噬細胞及CD4⁺ T淋巴球中對HIV-1之實驗室病毒株及臨床分離病毒株的抗病毒活性。在急性感染HIV-1 IIIB的MT-4細胞(人類類淋巴母細胞T細胞系)中，平均50%有效濃度(EC₅₀)為2.4±0.4 nM，蛋白質修正EC₉₅值為361 nM (0.162微克/毫升)。在活化的PBMCs中，BIC對HIV-1代表分群M、N及O的臨床分離病毒株都可產生抗病毒活性，包括亞型A、B、C、D、E、F及G，且EC₅₀值的中位數為0.55 nM (範圍為<0.05至1.71 nM)。對單獨HIV-2分離病毒株的EC₅₀值為1.1 nM。

Emtricitabine : 曾針對FTC評估其在T類淋巴母細胞株、MAGI-CCR5細胞株及PBMCs中對HIV-1之實驗室病毒株及臨床分離病毒株的抗病毒活性。在急性感染HIV-1亞型A、B、C、D、E、F及G的PBMCs中，FTC的中位EC₅₀值為9.5 nM (範圍為1至30 nM)，對HIV-2則為7 nM。



Tenofovir Alafenamide：曾針對TAF評估其在類淋巴母細胞株、PBMCs、初級單核球/巨噬細胞及CD4-T淋巴球中對HIV-1亞型B之實驗室病毒株及臨床分離病毒株的抗病毒活性。TAF之EC₅₀值的範圍為2.0至14.7 nM。細胞培養試驗顯示，TAF對所有的HIV-1分群(M、N及O)都可產生抗病毒活性，包括亞型A、B、C、D、E、F及G (EC₅₀值的範圍為0.1至12 nM)，對HIV-2亦可產生具病毒株特異性的對抗活性(EC₅₀值的範圍為0.9至2.6 nM)。

抗藥性

細胞培養試驗

Bictegravir：曾在細胞培養試驗中篩選出對BIC敏感性降低的HIV-1分離病毒株。在其中一次以BIC進行的篩選中，曾出現一種HIV-1嵌合酶帶有胺基酸取代M50I與R263K的病毒。透過定點突變將M50I、R263K及M50I+R263K取代導入野生型病毒時，對BIC的敏感性分別降低了1.3、2.2及2.9倍。在另一次篩選中曾檢出胺基酸取代T66I與S153F，且T66I、S153F及T66I+S153F分別會使病毒對BIC的敏感性降低0.4、1.9及0.5倍。此外，在篩選過程中也曾出現S24G及E157K取代。

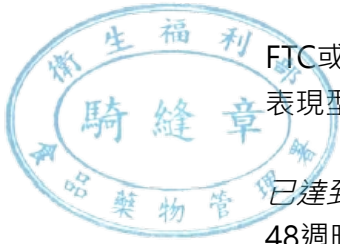
Emtricitabine：曾在細胞培養試驗及使用FTC治療的受試者中篩選出對FTC敏感性降低的HIV-1分離病毒株。對FTC的敏感性降低和HIV-1 RT發生M184V或I取代有關。

Tenofovir Alafenamide：曾在細胞培養試驗中篩選出對TAF敏感性降低的HIV-1分離病毒株。以TAF篩選出來的HIV-1分離病毒株乃是在HIV-1 RT發生K65R取代，有時也會出現S68N或L429I取代；此外，也曾觀察到HIV-1 RT發生K70E取代的病毒株。

臨床試驗

先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療治療紀錄的受試者：針對在試驗1489與1490中之雙盲試驗階段接受Biktarvy治療至第144週或在開放性延伸試驗階段接受96週治療[參見臨床試驗資料(12.2)]，且在確定病毒學治療失敗時、第48週時或提早停用研究藥物時檢出HIV-1 RNA高於或等於200 copies/mL之受試者的成對基礎期與治療中HIV-1分離病毒株進行基因型抗藥性分析的整合結果。在最終抗藥性分析族群中，11位有可評估之基因型抗藥性資料的治療失敗受試者皆未出現任何特定的胺基酸取代反應，因此無法確立其與基因型BIC抗藥性的關聯性。在11株經過評估的治療失敗分離病毒株中，並未檢出任何於治療期間出現的NRTI抗藥性相關取代反應。針對治療失敗分離病毒株進行表現型抗藥性分析的結果發現，和野生型對照HIV-1相比較，其對BIC、FTC與TFV的藥物敏感性倍數變化都在生物學截點或臨床截點之下。

已達到病毒學抑制效果的成人受試者：在2項針對已達病毒學抑制效果之HIV-1感染病人(n=572)所進行之轉換試驗(試驗1844與1878)的抗藥性分析族群中，只有1位出現病毒學反彈現象的受試者有IN基因型及表現型資料，以及2位出現反彈現象的受試者有RT基因型及表現型資料。並無任何受試者帶有於治療期間出現基因型或表現型之BIC、



FTC或TAF抗藥性的HIV-1。在試驗4030中，並無任何受試者於治療期間出現基因型或表現型的BIC、FTC或TAF抗藥性。

已達到病毒學抑制效果的兒童受試者：在試驗1474中[參見臨床試驗資料(12.4)]，到第48週時，群組1的50位受試者中有2位進行抗藥性評估；結果並未發現任何已知與BIC、FTC或TFV抗藥性相關的胺基酸取代。群組2中並無任何受試者符合進行抗藥性分析的標準。

交叉抗藥性

Bictegravir: 曾在INSTIs中觀察到交叉抗藥性。曾針對64株帶有IAS-USA所列出之已知INSTI抗藥性相關取代的臨床分離病毒株(20株帶有單一取代，44株帶有2種或更多種取代)檢測其對BIC的敏感性。帶有單一INSTI抗藥性取代(包括E92Q、T97A、Y143C/R、Q148R及N155H)之分離病毒株的BIC敏感性降低幅度皆低於2倍。BIC敏感性降低幅度超過2.5倍(超過BIC的生物學截點)的所有分離病毒株(n=14)都帶有G140A/C/S及Q148H/R/K取代；其中大部份(64.3%，9/14)都呈現複合性的INSTI抗藥性模式，亦即另外帶有INSTI抗藥性取代L74M、T97A或E138A/K。在所評估的帶有G140A/C/S及Q148H/R/K取代但未另外帶有其他INSTI抗藥性取代的分離病毒株中，有38.5% (5/13)的降低幅度超過2.5倍。此外，帶有G118R(於使用dolutegravir與raltegravir治療期間出現的取代)及G118R+T97A的定點突變病毒對BIC的敏感性分別會降低3.4倍及2.8倍。

和野生型病毒株相比較，BIC對帶有與NNRTI、NRTI及PI抗藥性相關之取代的HIV-1突變病毒株可產生等效的抗病毒活性，且敏感性降低幅度低於2倍。

Emtricitabine：曾在NRTIs中觀察到交叉抗藥性。HIV-1 RT帶有M184V/I取代的FTC抗藥性病毒會對lamivudine產生交叉抗藥性。利用abacavir、didanosine及tenofovir在體內篩選出來的帶有K65R RT取代的HIV-1分離病毒株對FTC之抑制作用的敏感性會降低。

Tenofovir Alafenamide：曾在NRTIs中觀察到交叉抗藥性。Tenofovir抗藥性相關取代K65R與K70E會使病毒對abacavir、didanosine、emtricitabine、lamivudine及tenofovir的敏感性降低。

細胞培養試驗顯示，帶有多重thymidine類似物取代(M41L、D67N、K70R、L210W、T215F/Y、K219Q/E/N/R)的HIV-1或帶有T69S雙重嵌入突變或Q151M複合取代(包括K65R)的多重核苷抗藥性HIV-1對TAF的敏感性會降低。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性、生育力損害

Bictegravir



在一項6個月rasH2基因轉殖小鼠試驗中，在最高達100毫克/公斤/日(公鼠)與300毫克/公斤/日(母鼠)的劑量下，BIC皆未顯現致癌性。在一項為期2年的大鼠試驗中，在最高達300毫克/公斤/日之劑量下，BIC未顯現致癌性，此劑量所達到的暴露量約為人類於Biktarvy之建議劑量下所達到之暴露量的31倍。

BIC在細菌回復突變試驗(Ames試驗)、小鼠淋巴瘤分析或大鼠微核分析中皆未顯現基因毒性。

在較人類於Biktarvy之建議劑量下所達到之暴露量(AUC)高出29倍的暴露量下，BIC並不會影響公大鼠及母大鼠的生育力、生殖能力或胚胎存活力。

Emtricitabine

在FTC的長期致癌性試驗中，對小鼠投予最高達750毫克/公斤/日的劑量(藥品暴露量相當於人類在Biktarvy之建議劑量下所達到之全身藥品暴露量的25倍)，或對大鼠投予最高達600毫克/公斤/日的劑量(藥品暴露量相當於人類在Biktarvy之建議劑量下所達到之全身藥品暴露量的30倍)之後，並未發現任何與藥品相關的腫瘤發生率升高的現象。

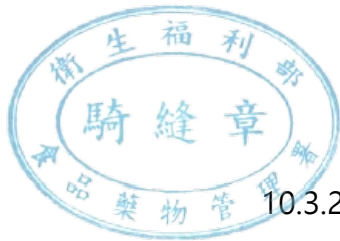
FTC在細菌回復突變試驗(Ames試驗)、小鼠淋巴瘤分析或小鼠微核分析中皆未顯現基因毒性。

在較人類於Biktarvy之建議劑量下所達到之藥品暴露量(AUC)高出約140倍(公大鼠)或60倍(公小鼠及母小鼠)的藥品暴露量下，FTC並不會影響生育力。在出生前(母體內)至性成熟期間每天暴露於藥品(每日藥品暴露量(AUC)較人類於Biktarvy之建議劑量下所達到的藥品暴露量高出約60倍)的小鼠中，生育力呈正常狀態。

Tenofovir Alafenamide

由於TAF會快速轉化成tenofovir，且對大鼠與小鼠投予TAF後所達到的tenofovir暴露量要比投予TDF後所達到者低，因此僅曾使用TDF進行致癌性研究。曾以小鼠和大鼠進行TDF的長期口服致癌性試驗，研究劑量所達到的暴露量最高約相當於人類在投予300毫克TDF後所達到之暴露量的10倍(小鼠)和4倍(大鼠)。這些試驗中的tenofovir暴露量約為人類在投予Biktarvy之每日建議劑量後所達到之tenofovir暴露量的151倍(小鼠)和51倍(大鼠)。在母小鼠中，在tenofovir暴露量約為人類於Biktarvy之建議劑量下所達到之暴露量的151倍的高劑量下，肝臟腺瘤有增加的現象。就大鼠而言，這項研究的致癌性相關結果為陰性。

在細菌回復突變試驗(Ames試驗)、小鼠淋巴瘤分析或大鼠微核分析中，TAF皆未顯現基因毒性。



對公大鼠在交配前28天期間投予劑量相當於人類Biktarvy劑量之155倍(以體表面積為比較基礎)的TAF，以及對母大鼠於交配前14天至懷孕第7天期間投予TAF之後發現，對生育力、交配能力或早期胚胎發育皆無任何影響。

10.3.2 動物毒理學及/或藥理學

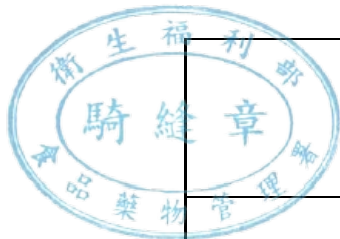
對狗投予TAF之後，曾觀察到於後葡萄膜有細微至輕度的單核細胞浸潤現象，且投藥3個月及9個月後的嚴重程度大致相當；經過3個月的恢復期之後有回復的現象。在全身藥品暴露量相當於人類在Biktarvy之每日建議劑量下所達到之藥品暴露量的7倍(TAF)及14倍(tenofovir)的狗中，並未發現任何眼睛毒性。

11 藥物動力學特性

Biktarvy之組成成分的藥物動力學(PK)特性如表4所示。Biktarvy之組成成分的多重劑量PK參數(依據群體藥物動力學分析)如表5所示。

表4 Biktarvy之組成成分的藥物動力學特性

		Bictegravir (BIC)	Emtricitabine (FTC)	Tenofovir Alafenamide (TAF)
吸收				
T_{max} (h) ^a		2.0-4.0	1.5-2.0	0.5-2.0
高脂食物的影響 (相較於空腹) ^b	AUC比值	1.24 (1.16, 1.33)	0.96 (0.93, 0.99)	1.63 (1.43, 1.85)
	C_{max} 比值	1.13 (1.06, 1.20)	0.86 (0.78, 0.93)	0.92 (0.73, 1.14)
分佈				
人類血漿蛋白結合率(%)		>99	<4	~80
血液-血漿比值		0.64	0.6	1.0
排除				
$t_{1/2}$ (h) ^c		17.3 (14.8, 20.7)	10.4 (9.0, 12.0)	0.51 (0.45, 0.62) ^c
代謝				
代謝途徑		CYP3A UGT1A1	未明顯經過代謝	組織蛋白酶A ^d (PBMCS) CES1 (肝細胞)
排泄				
主要排除途徑		代謝	腎絲球體過濾作用與	代謝



	Bictegravir (BIC)	Emtricitabine (FTC)	Tenofovir Alafenamide (TAF)
		腎小管主動分泌 作用	
排入尿液的劑量比例(%) ^e	35	70	<1
排入糞便的劑量比例(%) ^e	60.3	13.7	31.7

PBMCs=周邊血液單核細胞；CES1=羧酸酯酶1。

- 此數值係反映隨食物或不隨食物投予Biktarvy的結果。
- 此數值係表示PK參數的幾何平均比率[高脂食物/空腹]與(90%信賴區間)。高脂食物約含800大卡，50%脂肪。
- $t_{1/2}$ 值係表示終端血漿半衰期中位數(Q1, Q3)。註：TAF的活性代謝物(tenofovir diphosphate)在PBMCs中的半衰期為150-180小時。
- 體內研究顯示，TAF會在細胞內水解成tenofovir (主要代謝物)，然後經磷酸化作用形成活性代謝物(tenofovir diphosphate)。體外研究顯示，TAF會被PBMCs與巨噬細胞中的組織蛋白酶A及肝細胞中的CES1代謝成tenofovir。
- 質量平衡研究所採用的劑量：投予單劑 $[^{14}\text{C}]$ BIC；於連續10天多次投予FTC之後投予單劑 $[^{14}\text{C}]$ FTC；投予單劑 $[^{14}\text{C}]$ TAF。

表5 對感染HIV的成人病人口服投予多劑量Biktarvy之後，BIC、FTC及TAF的PK參數

參數平均值(CV%)	Bictegravir	Emtricitabine	Tenofovir Alafenamide
$C_{\max}$ (微克/毫升)	6.15 (22.9)	2.13 (34.7)	0.121 (15.4)
AUC_{τ} (微克•小時/毫升)	102 (26.9)	12.3 (29.2)	0.142 (17.3)
C_{trough} (微克/毫升)	2.61 (35.2)	0.096 (37.4)	NA

CV=變異係數；NA=不適用

特定族群

腎功能不全病人

重度腎功能不全(估計肌酸酐廓清率 ≥ 15 但 < 30 毫升/分鐘)

第1期研究中，在健康受試者與重度腎功能不全(估計 $\text{CrCl} \geq 15$ 毫升/分鐘但 < 30 毫升/分鐘)的受試者之間，並未發現bictegravir、tenofovir alafenamide或tenofovir的藥物動力學表現有任何具臨床關聯性的差異。在另一項僅針對emtricitabine的第1期研究中，重度腎功能不全(估計



CrCl<30毫升/分鐘)病人中的平均全身emtricitabine暴露量(33.7 µg•h/mL)高於腎功能正常的受試者(11.8 µg•h/mL)。BIKTARVY用於估計CrCl≥15毫升/分鐘但<30毫升/分鐘之病人的安全性尚未確立。

末期腎病(估計肌酸酐廓清率<15毫升/分鐘)

在研究GS-US-292-1825中，在12位患有末期腎病(估計CrCl <15毫升/分鐘)、長期接受血液透析治療、並接受emtricitabine + tenofovir alafenamide合併elvitegravir + cobicistat固定劑量複方錠劑治療的病人中，emtricitabine及tenofovir的暴露量明顯高於腎功能正常的病人。和腎功能正常的病人相比較，在患有末期腎病且長期接受血液透析治療的病人中，並未發現tenofovir alafenamide的藥物動力學表現有任何具臨床關聯性的差異。在研究GS-US-292-1825的延伸試驗期間，和腎功能正常的病人相比較，在患有末期腎病並接受BIKTARVY治療的病人中曾觀察到bictegravir C_{trough}較低的現象，但一般並不認為此差異具有臨床關聯性。在這項研究中，在患有末期腎臟疾病且長期接受血液透析治療的病人中並未發現任何額外的不良反應[參見副作用/不良反應(8.2)]。

目前並無bictegravir、emtricitabine或tenofovir alafenamide在患有末期腎病(估計CrCl<15毫升/分鐘)但未長期接受血液透析治療之病人中的藥物動力學資料。BIKTARVY用於這些病人的安全性尚未確立。

肝功能不全病人

Bictegravir：在中度(Child-Pugh B級)肝功能不全的受試者中，並未發現BIC的藥物動力學表現有任何具臨床關聯性的變化。

Emtricitabine：目前尚未研究過FTC在肝功能不全之受試者中的藥物動力學表現；不過，由於FTC並未明顯透過肝臟酵素的作用進行代謝，因此，肝功能不全的影響應該有限。

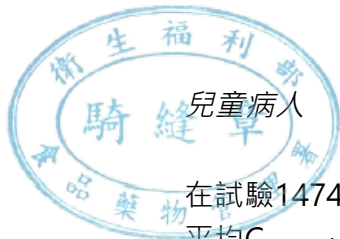
Tenofovir Alafenamide：在輕度或中度(Child-Pugh A級與B級)肝功能不全的受試者中，並未發現TAF或其代謝物tenofovir的藥物動力學表現有任何具臨床關聯性的變化[參見特殊族群注意事項(6.6)]。

合併感染B型及/或C型肝炎病毒

目前尚未評估過BIC、FTC與TAF在合併感染B型及/或C型肝炎病毒之受試者中的藥物動力學表現。

老年病人

目前尚未充分評估過BIC、FTC與TAF在老年人(65歲(含)以上)中的藥物動力學表現。針對Biktarvy之第3期試驗中的HIV感染病人所進行的群體藥物動力學分析顯示，在最高達74歲的年齡範圍內，年齡對BIC與TAF的暴露量並不會造成任何具臨床關聯性的影響[參見特殊族群注意事項(6.5)]。



在試驗1474的50位12至小於18歲、體重至少35公斤並接受Biktarvy治療的兒童病人中，BIC的平均 C_{trough} 要比投予Biktarvy後的成人低，但根據暴露量-反應關係，一般並不認為具有臨床意義；FTC與TAF在這些兒童病人中的暴露量和成人大致相當(表6)。

表6 對感染HIV的12至小於18歲的兒童病人口服投予多劑量Biktarvy之後，BIC、FTC及TAF的PK參數

參數平均值(CV%)	Bictegravir ^a	Emtricitabine ^b	Tenofovir Alafenamide ^a
C_{max} (微克/毫升)	6.24 (27.1)	2.69 (34.0)	0.133 (70.2)
AUC_{tau} (微克•小時/毫升)	89.1 (31.0)	13.6 (21.7)	0.196 (50.3)
C_{trough} (微克/毫升)	1.78 (44.4)	0.064 (25.0)	NA

CV=變異係數；NA=不適用

- 根據試驗1474之群組1的族群PK分析(BIC，n=50；TAF，n=49)。
- 根據試驗1474之群組1的密集PK分析(n=24)。

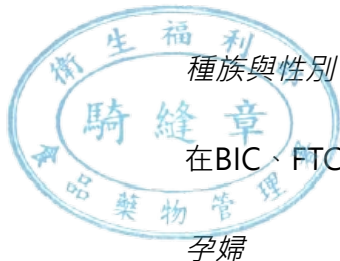
在試驗1474中，50位6至小於12歲、體重至少25公斤並接受Biktarvy治療的兒童病人所達到的平均BIC C_{max} 及FTC與TAF的暴露量(AUC_{tau} 與 C_{max})都要比成人的暴露量高；不過，由於成人與兒童病人中的安全性概況大致相當，一般並不認為此升高現象具有臨床意義(表7) [參見特殊族群注意事項(6.4)]。

表7 對感染HIV的6至小於12歲的兒童病人口服投予多劑量Biktarvy之後，BIC、FTC及TAF的PK參數

參數平均值(CV%)	Bictegravir ^a	Emtricitabine ^b	Tenofovir Alafenamide ^a
C_{max} (微克/毫升)	9.46 (24.3)	3.89 (31.0)	0.205 (44.6)
AUC_{tau} (微克•小時/毫升)	128 (27.8)	17.6 (36.9)	0.278 (40.3)
C_{trough} (微克/毫升)	2.36 (39.0)	0.227 (32.3)	NA

CV=變異係數；NA=不適用

- 根據試驗1474之群組2的族群PK分析(BIC，n=50；TAF，n=47)。
- 根據試驗1474之群組2的密集PK分析(n=25，但 C_{trough} 的n=24)。



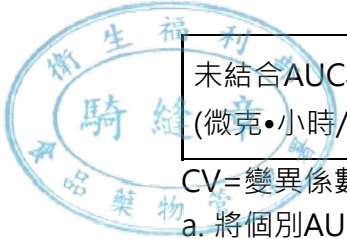
在BIC、FTC及TAF的藥物動力學中並未觀察任何可歸因於性別或種族的臨床相關變化。

孕婦

在懷孕期間服用BIKTARVY 50毫克/200毫克/25毫克之後，BIC、FTC和TAF的血漿暴露量(C_{trough} 和 AUC_{tau})會較產後低(表8)。在已達病毒學抑制效果的懷孕個體中，一般並不認為懷孕期間的暴露量變化具有臨床意義[參見交互作用(7.5)]。

表8 對感染HIV-1且已達病毒學抑制效果的懷孕成人口服投予Biktarvy，於第二孕期、第三孕期和產後第12週的BIC、FTC及TAF的穩定狀態PK參數

參數平均值(%CV)	第二孕期 (N=21)	第三孕期 (N=30)	產後第12週 (N=32)
Bictegravir			
C_{max} (微克/毫升)	5.82 (30.1)	5.37 (25.9)	11.03 (24.9)
AUC_{tau} (微克•小時/毫升)	62.8 (32.2)	60.2 (29.1)	148.3 (28.5)
未結合 AUC_{tau}^a (微克•小時/毫升)	0.224 (42.0)	0.219 (33.9)	0.374 (32.2)
C_{trough} (微克/毫升)	1.05 (45.2)	1.07 (41.7)	3.64 (34.1)
Emtricitabine			
C_{max} (微克/毫升)	2.64 (36.6)	2.59 (26.5)	3.36 (26.9)
AUC_{tau} (微克•小時/毫升)	10.3 (20.0)	10.4 (20.3)	15.3 (21.9)
C_{trough} (微克/毫升)	0.06 (103.9)	0.05 (27.2)	0.08 (33.7)
Tenofovir Alafenamide			
C_{max} (微克/毫升)	0.33 (52.1)	0.27 (42.1)	0.49 (52.5)
AUC_{tau} (微克•小時/毫升)	0.24 (45.6)	0.21 (45.0)	0.30 (31.8)



未結合AUC _{tau} ^a (微克•小時/毫升)	0.015 (28.2)	0.016 (28.4)	0.017 (23.4)
--	--------------	--------------	--------------

CV=變異係數；NA=無資料

a. 將個別AUC_{tau}估計值依未結合比例(%)進行修正後的計算結果。

藥物交互作用研究

由於Biktarvy是一種完整的HIV-1感染症治療配方，因此，在此並未提供與其他抗反轉錄病毒藥物間可能發生之藥物-藥物交互作用方面的詳細資訊。

BIC是CYP3A與UGT1A1的受質。

BIC是OCT2與MATE1的抑制劑。在臨床相關濃度下，BIC並非OATP1B1、OATP1B3、OCT1、BSEP等肝臟運輸蛋白、OAT1及OAT3等腎臟運輸蛋白、或CYP (包括CYP3A)或UGT1A1等酵素的抑制劑。

TAF是P-gp與BCRP的受質。

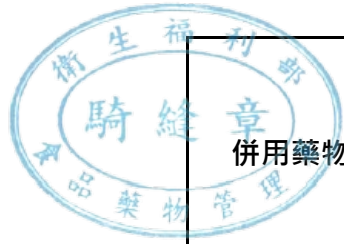
在臨床相關濃度下，TAF並非P-gp、BCRP等藥物運輸蛋白、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、BSEP等肝臟運輸蛋白、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1等腎臟運輸蛋白、或CYP (包括CYP3A)或UGT1A1等酵素的抑制劑。

藥物交互作用研究乃是以Biktarvy或其組成成分進行的。表9與表10分別摘列了其他藥物對BIC及TAF的藥物動力學影響。表11摘列了Biktarvy或其組成成分對其他藥物的藥物動力學影響。

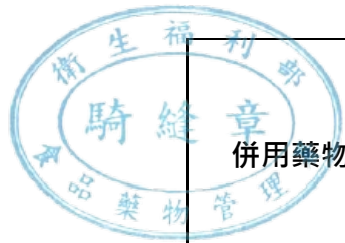
其他藥物對Biktarvy之組成成分的影響

表9 其他藥物對BIC的影響^a

併用藥物	併用藥物的劑量 (毫克)	BIC (毫克)	BIC之藥物動力學參數的平均比率(90% CI) ^b ; 無任何影響=1.00		
			C _{max}	AUC	C _{min}
Ledipasvir/ Sofosbuvir (進食)	90/400每日 一次	75 每日一次	0.98 (0.94, 1.03)	1.00 (0.97, 1.03)	1.04 (0.99, 1.09)
Rifabutin (空腹)	300每日一次	75 每日一次	0.80 (0.67, 0.97)	0.62 (0.53, 0.72)	0.44 (0.37, 0.52)
Rifampin (進食)	600每日一次	單劑75	0.72 (0.67, 0.78)	0.25 (0.22, 0.27)	NA



併用藥物	併用藥物的劑量 (毫克)	BIC (毫克)	BIC之藥物動力學參數的平均比率(90% CI) ^b ; 無任何影響=1.00		
			C _{max}	AUC	C _{min}
Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir (進食)	400/100/100 + 100 voxilaprevir ^b 每日一次	50 每日一次	0.98 (0.94, 1.01)	1.07 (1.03, 1.10)	1.10 (1.05, 1.17)
Voriconazole (空腹)	300每日兩次	單劑75	1.09 (0.96, 1.23)	1.61 (1.41, 1.84)	NA
最大強度制酸劑 (同時投予， 空腹)	單劑20毫升 ^c (口服)	單劑50	0.20 (0.16, 0.24)	0.21 (0.18, 0.26)	NA
最大強度制酸劑 (於投予 Biktarvy的2 小時後投予， 空腹)	單劑20毫升 ^c (口服)	單劑50	0.93 (0.88, 1.00)	0.87 (0.81, 0.93)	NA
最大強度制酸劑 (於投予 Biktarvy的2 小時前投予， 空腹)	單劑20毫升 ^c (口服)	單劑50	0.42 (0.33, 0.52)	0.48 (0.38, 0.59)	NA
最大強度制酸劑 (同時投予， 進食 ^d)	單劑20毫升 ^c (口服)	單劑50	0.51 (0.43, 0.62)	0.53 (0.44, 0.64)	NA
碳酸鈣 (同時投予， 空腹)	單劑1200	單劑50	0.58 (0.51, 0.67)	0.67 (0.57, 0.78)	NA
碳酸鈣 (同時投予， 進食 ^d)	單劑1200	單劑50	0.90 (0.78, 1.03)	1.03 (0.89, 1.20)	NA



併用藥物	併用藥物的劑量 (毫克)	BIC (毫克)	BIC之藥物動力學參數的平均比率(90% CI) ^b ; 無任何影響=1.00		
			C _{max}	AUC	C _{min}
Ferrous fumarate (同時投予，空腹)	單劑324	單劑50	0.29 (0.26, 0.33)	0.37 (0.33, 0.42)	NA
Ferrous fumarate (同時投予，進食 ^d)	單劑324	單劑50	0.75 (0.65, 0.87)	0.84 (0.74, 0.95)	NA

NA=不適用

- 所有交互作用研究的進行對象皆為健康志願者。
- 額外使用voxilaprevir 100毫克進行研究是為了達到預期在HCV感染病人中會達到的voxilaprevir暴露量。
- 最大強度制酸劑每毫升含有80毫克氫氧化鋁、80毫克氫氧化鎂及8毫克simethicone。
- 對照組為空腹狀態投予。

表10 其他藥物對TAF的影響^a

併用藥物	併用藥物的劑量 (毫克)	Tenofovir Alafenamide (毫克)	Tenofovir Alafenamide之藥物動力學參數的平均比率(90% CI) ; 無任何影響=1.00		
			C _{max}	AUC	C _{min}
Carbamazepine	300每日兩次	單劑25 ^b	0.43 (0.36, 0.51)	0.46 (0.40, 0.54)	NA
Ledipasvir/s ofosbuvir	90/400每日一次	25每日一次	1.17 (1.00, 1.38)	1.27 (1.19, 1.34)	NA
Sofosbuvir/ velpastasvir/ voxilaprevir	400/100/100 + 100 voxilaprevir ^c 每日一次	25每日一次	1.28 (1.09, 1.51)	1.57 (1.44, 1.71)	NA

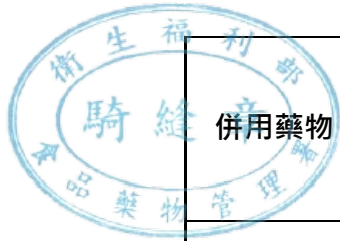
NA=不適用

- 所有交互作用研究的進行對象皆為健康志願者。
- 研究所使用的藥物為emtricitabine/tenofovir alafenamide。
- 額外使用voxilaprevir 100毫克進行研究是為了達到預期在HCV感染病人中會達到的voxilaprevir暴露量。

Biktarvy之組成成分對其他藥物的影響

表11 Biktarvy之組成成分對其他藥物的影響^a

併用藥物	併用藥物的劑量(毫克)	BIC(毫克)	TAF(毫克)	併用藥物之藥物動力學參數的平均比率(90% CI) ; 無任何影響=1.00		
				C _{max}	AUC	C _{min}
Ledipasvir	90/400每日一次	75每日一次	25每日一次	0.85 (0.81, 0.90)	0.87 (0.83, 0.92)	0.90 (0.84, 0.96)
Sofosbuvir				1.11 (1.00, 1.24)	1.07 (1.01, 1.13)	NA
GS-331007 ^b				1.10 (1.07, 1.13)	1.11 (1.08, 1.14)	1.02 (0.99, 1.06)
Metformin	500每日兩次	50每日一次	25每日一次	1.28 (1.21, 1.36)	1.39 (1.31, 1.48)	1.36 (1.21, 1.53)
Midazolam	單劑2	50每日一次	25每日一次	1.03 (0.87, 1.23)	1.15 (1.00, 1.31)	NA
Norelgestromin	Norgestimate 0.180/0.215/0.250	75每日一次	-	1.23 (1.14, 1.32)	1.08 (1.05, 1.10)	1.10 (1.05, 1.15)
Norgestrel	每日一次/ ethinyl estradiol			1.15 (1.10, 1.21)	1.13 (1.07, 1.19)	1.14 (1.06, 1.22)
Ethinyl estradiol	0.025每日一次			1.15 (1.03, 1.27)	1.04 (0.99, 1.10)	1.05 (0.95, 1.14)
Norelgestromin	Norgestimate 0.180/0.215/0.250	-	25每日一次 ^c	1.17 (1.07, 1.26)	1.12 (1.07, 1.17)	1.16 (1.08, 1.24)
Norgestrel	每日一次/ ethinyl estradiol			1.10 (1.02, 1.18)	1.09 (1.01, 1.18)	1.11 (1.03, 1.20)
Ethinyl estradiol	0.025每日一次			1.22 (1.15, 1.29)	1.11 (1.07, 1.16)	1.02 (0.92, 1.12)



併用藥物	併用藥物的劑量(毫克)	BIC(毫克)	TAF(毫克)	併用藥物之藥物動力學參數的平均比率(90% CI)；無任何影響=1.00		
				C _{max}	AUC	C _{min}
Sertraline	單劑50	-	10 每日一次 ^d	1.14 (0.94, 1.38)	0.93 (0.77, 1.13)	NA
Sofosbuvir	400/100/100+ 100 ^e 每日一次	50 每日一次	25 每日一次	1.14 (1.04, 1.25)	1.09 (1.02, 1.15)	NA
GS-331007 ^b				1.03 (0.99, 1.06)	1.03 (1.00, 1.06)	1.01 (0.98, 1.05)
Velpatasvir				0.96 (0.91, 1.01)	0.96 (0.90, 1.02)	0.94 (0.88, 1.01)
Voxilaprevir				0.90 (0.76, 1.06)	0.91 (0.80, 1.03)	0.97 (0.88, 1.06)

NA=不適用

- a. 所有交互作用研究的進行對象皆為健康志願者。
- b. Sofosbuvir的主要循環核苷代謝物。
- c. 研究所使用的藥物為emtricitabine/tenofovir alafenamide。
- d. 研究所使用的藥物為elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide。
- e. 額外使用voxilaprevir 100毫克進行研究是為了達到預期在HCV感染病人中會達到的voxilaprevir暴露量。

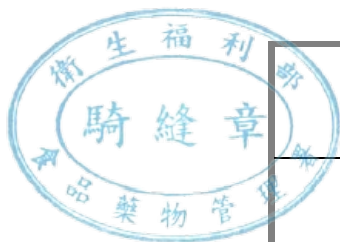
12 臨床試驗資料

12.1 臨床試驗說明

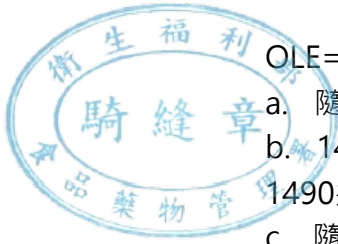
評估Biktarvy療效與安全的試驗整理於表12。

表12 使用Biktarvy治療HIV-1感染症病人的試驗

試驗	試驗對象	試驗分組(人數)	時間點(週)
試驗1489 ^a (NCT 02607930)	先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療紀錄的成人	Biktarvy (314) ABC/DTG/3TC (315)	144 + 96 (OLE) ^b
試驗1490 ^a (NCT 02607956)		Biktarvy (320) DTG + FTC/TAF(325)	144 + 96 (OLE) ^b
試驗1844 ^a (NCT 02603120)	已達到病毒學抑制效果 ^d	Biktarvy (282) DTG+ABC/3TC或	48



試驗	試驗對象	試驗分組(人數)	時間點 (週)
	的成人	ABC/DTG/3TC (281)	
試驗1878 ^c (NCT 02603107)		Biktarvy (290) ATV或DRV (合併 cobicistat或 ritonavir)加 FTC/TDF或 ABC/3TC (287)	48
試驗4030 ^a (NCT 03110380)		Biktarvy (284 [47 位帶有M184V/I]) DTG加FTC/TAF (281 [34位帶有 M184V/I])	48
試驗1825 ^e (NCT 02600819)	已達到病毒學抑制 效果 ^d 、患有ESRD ^f 且長 期接受血液透析治 療的成人	FTC+TAF合併 elvitegravir與 cobicistat的固定劑 量合併療法(55)。 在試驗1825的延伸 治療階段中，有10 位已達病毒學抑制 效果的受試者轉換 成BIKTARVY。	48 ^g
試驗4449 ^e (NCT 03405935)	已達到病毒學抑制 效果 ^d 的65歲(含)以上的 老年人	BIKTARVY (86)	48
試驗1474 ^e (群組1) (NCT 02881320)	已達到病毒學抑制 效果 ^d 的12至小於18歲的 青少年 (至少35公斤)	Biktarvy (50)	48
試驗1474 ^e (群組2) (NCT 02881320)	已達到病毒學抑制 效果 ^d 的6至小於12歲的 兒童 (至少25公斤)	Biktarvy (50)	24



OLE=開放性延伸試驗

- a. 隨機、雙盲、活性藥物對照試驗。
- b. 144週雙盲活性藥物對照階段，之後為開放性標示延伸試驗階段，來自試驗1489和1490共1025位受試者接受96週BIKTARVY治療。
- c. 隨機、開放性、活性藥物對照試驗。
- d. HIV-1 RNA低於50 copies/mL。
- e. 開放性試驗。
- f. 末期腎病(依據Cockcroft-Gault公式，估計肌酸酐廓清率低於15毫升/分鐘)。
- g. 受試者接受FTC+TAF合併elvitegravir與cobicistat治療96週，然後進入延伸治療階段，在這個階段中，有10位受試者接受BIKTARVY治療48週。

12.2 先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療紀錄之HIV-1感染症病人的臨床試驗結果

在試驗1489中，受試者以1:1比例隨機分配，分別接受Biktarvy (N=314)或ABC/DTG/3TC (600毫克/50毫克/300毫克) (N=315)每日一次的治療。在試驗1490中，受試者以1:1比例隨機分配，分別接受Biktarvy (N=320)或DTG+FTC/TAF (50毫克+200毫克/25毫克) (N=325)每日一次的治療。

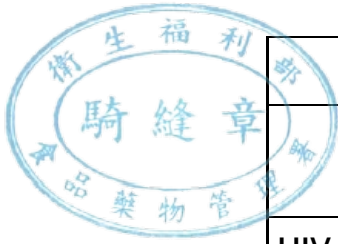
在試驗1489中，受試者的平均年齡為34歲(範圍：18-71歲)，90%為男性，57%為白人，36%為黑人，3%為亞洲人。有22%的病人為西班牙人/拉丁美洲人。基礎期血中HIV-1 RNA的平均值為4.4 log₁₀ copies/mL (範圍：1.3-6.5)。基礎期CD4+細胞計數的平均值為464 cells/mm³ (範圍：0-1424)，並有11%之病人的CD4+細胞計數低於200 cells/mm³。有16%之受試者的基礎期病毒量高於100,000 copies/mL。

在試驗1490中，受試者的平均年齡為37歲(範圍：18-77歲)，88%為男性，59%為白人，31%為黑人，3%為亞洲人。有25%的病人為西班牙人/拉丁美洲人。基礎期血中HIV-1 RNA的平均值為4.4 log₁₀ copies/mL (範圍：2.3-6.6)。基礎期CD4+細胞計數的平均值為456 cells/mm³ (範圍：2-1636)，並有12%之病人的CD4+細胞計數低於200 cells/mm³。有19%之受試者的基礎期病毒量高於100,000 copies/mL。

在這兩項試驗中，受試者皆依基礎期HIV-1 RNA (低於或等於100,000 copies/mL、高於100,000 copies/mL且低於或等於400,000 copies/mL、或高於400,000 copies/mL)、CD4計數(低於50 cells/mm³、50-199 cells/mm³、或高於或等於200 cells/mm³)及地區(美國或美國之外)進行分層。

試驗1489與1490的144週療效結果如表13所示。

表13 試驗1489與1490針對先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療紀錄之受試者，隨機分配治療144週^a之病毒學結果



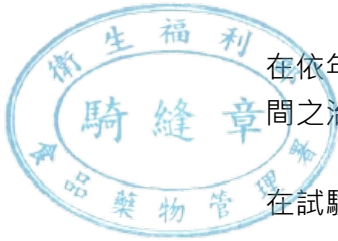
	試驗1489		試驗1490	
	Biktarvy (N=314)	ABC/DTG/3TC (N=315)	Biktarvy (N=320)	DTG+FTC/TAF (N=325)
HIV-1 RNA<50 copies/mL	82%	84%	82%	84%
治療組間差異 (95% CI) Biktarvy vs. 對 照藥物	-2.6% (-8.5%至3.4%)		-1.9% (-7.8%至3.9%)	
HIV-1 RNA≥50 copies/mL ^b	1%	3%	5%	3%
無第144週時間 範圍內的病毒 學資料	18%	13%	13%	13%
因發生AE或死 亡而停用研究 藥物 ^c	1%	2%	3%	3%
因其他原因而 停用研究藥 物，且最後測 得的HIV-1 RNA<50 copies/mL ^d	16%	11%	11%	9%
無此時間範圍 內資料，但仍 繼續使用研究 藥物	1%	<1%	0%	1%

a. 第144週時間範圍係指第967天至第1050天(含)。

b. 包括第144週時間範圍內≥50 copies/mL的受試者、因療效不彰或喪失療效而提早中斷研究的受試者、因發生不良事件(AE)、死亡、或療效不彰或喪失療效以外之其他原因而中斷研究，且中斷研究時之病毒量≥50 copies/mL的受試者。

c. 包括從第一天至此時間範圍內的任何時間點，因發生AE或死亡而中斷研究，導致指定時間範圍內沒有治療中病毒學相關資料的受試者。

d. 包括因發生AE、死亡、或療效不彰或喪失療效以外之其他原因(如撤消同意、無法追蹤等)而中斷研究的受試者。



在依年齡、性別、種族、基礎期病毒量及基礎期CD4+細胞計數區分的次群體，其兩組間之治療結果亦都相似。

在試驗1489中，Biktarvy組與ABC/DTG/3TC組第144週CD4+細胞計數相較於基礎值增加的平均值分別為299與317 cells/mm³，在試驗1490中Biktarvy組與DTG+FTC/TAF組則分別為278與289 cells/mm³。

12.3 已達到病毒學抑制效果之HIV-1感染症病人轉換成Biktarvy治療的臨床試驗結果

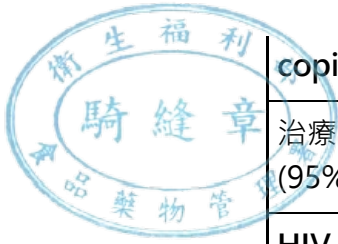
試驗1844是一項針對已達到病毒學抑制效果(HIV-1 RNA低於50 copies/mL)之HIV-1感染症成人病人所進行的隨機、雙盲研究(N=563，接受隨機分組與投藥)，旨在評估從DTG+ABC/3TC或ABC/DTG/3TC之療法轉換成Biktarvy的療效與安全性。受試者在進入試驗之前必須已在其基礎療法的治療下達到穩定抑制效果(HIV-1 RNA低於50 copies/mL)至少3個月，且無任何治療失敗紀錄。受試者以1:1的比例隨機分配，一組於基礎期轉換成Biktarvy (N=282)，另一組繼續使用其基礎抗反轉錄病毒療法治療(N=281)。受試者的平均年齡為45歲(範圍：20-71)，89%為男性，73%為白人，22%為黑人。有17%的受試者為西班牙人/拉丁美洲人。基礎期CD4+細胞計數的平均值為723 cells/mm³ (範圍：124-2444)。

試驗1878是一項針對已達到病毒學抑制效果之HIV-1感染症成人病人所進行的隨機、開放性研究(N=577，接受隨機分組與投藥)，旨在評估從ABC/3TC或FTC/TDF (200/300毫克)加ATV或DRV (與cobicistat或ritonavir合併給藥)轉換成Biktarvy的療效與安全性。受試者必須已在其基礎療法的治療下達到穩定抑制效果至少6個月，先前不曾使用任何INSTI治療，且無任何治療失敗紀錄。受試者以1:1的比例隨機分配，一組轉換成Biktarvy (N=290)，另一組繼續使用其基礎抗反轉錄病毒療法治療(N=287)。受試者的平均年齡為46歲(範圍：20-79)，83%為男性，66%為白人，26%為黑人。有19%的受試者為西班牙人/拉丁美洲人。基礎期CD4+細胞計數的平均值為663 cells/mm³ (範圍：62-2582)。受試者依先前所接受的療法進行分層。在篩檢時，有15%的受試者正在接受ABC/3TC加ATV或DRV (與cobicistat或ritonavir合併給藥)治療，有85%的受試者正在接受FTC/TDF加ATV或DRV (與cobicistat或ritonavir合併給藥)治療。

試驗1844與1878的48週療效結果如表14所示。

表14 試驗1844與1878針對已達到病毒學抑制效果之受試者，轉換成Biktarvy治療48週^a之病毒學結果

	試驗1844		試驗1878	
	Biktarvy (N=282)	ABC/DTG/3TC (N=281)	Biktarvy (N=290)	以ATV或DRV 為基礎的療法 ^b (N=287)
HIV-1 RNA≥50	1%	<1%	2%	2%

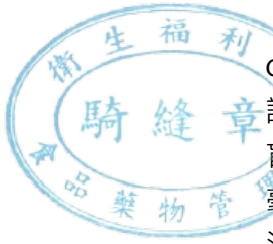


copies/mL ^c				
治療組間差異 (95% CI)	0.7% (-1.0% to 2.8%)		0.0% (-2.5% to 2.5%)	
HIV-1 RNA<50 copies/mL	94%	95%	92%	89%
無第48週時間 範圍內的病毒 學資料	5%	5%	6%	9%
因發生AE或死 亡而停用研究 藥物，且最後 測得的HIV-1 RNA<50 copies/mL	2%	1%	1%	1%
因其他原因而 停用研究藥 物，且最後測 得的HIV-1 RNA<50 copies/mL ^d	2%	3%	3%	7%
無此時間範圍 內資料，但仍 繼續使用研究 藥物	2%	1%	2%	2%

- a. 第48週時間範圍係指第295天至第378天(含)。
- b. ATV與cobicistat或ritonavir合併給藥，或DRV與cobicistat或ritonavir合併給藥，並加上FTC/TDF或ABC/3TC。
- c. 包括第48週時間範圍內 ≥ 50 copies/mL的受試者、因療效不彰或喪失療效而提早中斷研究的受試者、因療效不彰或喪失療效以外之其他原因而中斷研究，且中斷研究時之病毒量 ≥ 50 copies/mL的受試者。
- d. 包括因發生AE、死亡、或療效不彰或喪失療效以外之其他原因(如撤消同意、無法追蹤等)而中斷研究的受試者。

試驗1844，依年齡、性別、種族及區域區分的次群體中，其兩組的治療結果亦都相似。轉換成Biktarvy的受試者中，第48週的CD4+計數相較於基礎值的變化平均為-31 cells/mm³，而繼續使用ABC/DTG/3TC治療的受試者則為4 cells/mm³。

試驗1878，依年齡、性別、種族及區域區分的次群體中，其兩組的治療結果亦都相似。轉換成Biktarvy的病人，第48週的CD4+計數相較於基礎值的變化平均為25



cells/mm³，而繼續使用其基礎療法治療的病人，則為0 cells/mm³。

試驗4030是一項針對已達病毒學抑制效果的HIV-1感染症成人病人所進行的隨機、雙盲試驗，旨在評估從DTG加FTC/TAF或FTC/TDF轉換成Biktarvy (含有50毫克BIC、200毫克FTC和25毫克TAF)的療效與安全性。受試者在進入試驗前必須已在其基礎療法的治療下達到穩定抑制效果(HIV-1 RNA低於50 copies/mL)至少6個月(如果帶有確定或疑似的NRTI抗藥性)，或至少3個月(如果未帶有任何確定或疑似的NRTI抗藥性)。受試者於隨機分組後轉換成BIKTARVY (N=284)，或是繼續接受其先前之療法(DTG+F/TAF)的治療(N=281)。主要的評估指標為第48週時HIV RNA > 50 copies/mL的受試者比例。第48週時，BIKTARVY組中HIV-1 RNA ≥50 copies/mL的受試者比例為0.4% (1/284)，DTG+F/TAF組則為1.1% (3/281) (差異-0.7% [95%CI: -2.8%, 1.0%])。

在接受BIKTARVY治療的受試者中，有47位的HIV-1 RT原先即帶有M184V或I抗藥性取代(M184M/V、M184M/I、M184V/I、M184V)。在這些帶有M184V或I取代的受試者中，有89% (42/47)仍維持病毒抑制狀態(HIV-1 RNA < 50 copies/mL)，有11% (5/47位受試者)因停用試驗藥物而沒有第48週時間點的病毒學資料。

試驗4449是一項針對65歲(含)以上且已達病毒學抑制效果(HIV-1 RNA低於50 copies/mL)之HIV-1感染症成人病人所進行的開放性單臂試驗(N=86)，旨在評估從穩定之抗反轉錄病毒療法轉換成BIKTARVY的療效與安全性。使用BIKTARVY治療之受試者的平均年齡為70歲(範圍：65至80歲)。主要的評估指標為第48週時HIV RNA > 50 copies/mL的受試者比例。並無任何受試者的HIV RNA > 50 copies/mL。在第48週時，有91% (78/86)的受試者仍維持病毒抑制狀態(HIV-1 RNA < 50 copies/mL)，有8位受試者因停止治療或缺失資料而沒有第48週時間點的病毒學資料。

12.4 6至小於18歲之HIV-1感染症兒童病人的臨床試驗結果

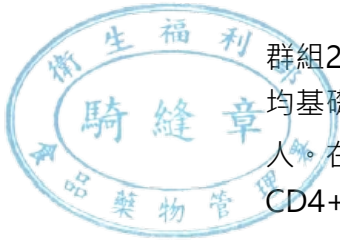
在試驗1474中(開放性單臂試驗)，曾針對感染HIV-1的兒童受試者評估Biktarvy的療效、安全性與藥物動力學，包括已達到病毒學抑制效果、12至小於18歲且體重至少35公斤的青少年(N=50)，以及已達到病毒學抑制效果、6至小於12歲且體重至少25公斤的兒童(N=50)。

群組1：已達到病毒學抑制效果的青少年(12至小於18歲；至少35公斤)

群組1中接受Biktarvy每日一次治療之受試者的平均年齡為14歲(範圍：12至17歲)，平均基礎體重為51.7公斤(範圍：35至123公斤)，64%為女性，27%為亞洲人，65%為黑人。在基礎期時，CD4+細胞計數中位數為750 cells/mm³ (範圍：337至1207)，CD4+%中位數為33% (範圍：19%至45%)。

轉換成Biktarvy之後，群組1有98% (49/50)的受試者在第48週時仍維持抑制效果(HIV-1 RNA < 50 copies/mL)。第48週的CD4+細胞計數相較於基礎值的平均變化為-22 cells/mm³。

群組2：已達到病毒學抑制效果的兒童(6至小於12歲；至少25公斤)



群組2中接受Biktarvy每日一次治療之受試者的平均年齡為10歲(範圍：6至11歲)·平均基礎體重為31.9公斤(範圍：25至69公斤)·54%為女性·22%為亞洲人·72%為黑人。在基礎期時·CD4+細胞計數中位數為898 cells/mm³ (範圍：390至1991)·CD4+%中位數為37% (範圍：19%至53%)。

轉換成Biktarvy之後·群組2有100% (50/50)的受試者在第24週時仍維持抑制效果 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL)。第24週的CD4+細胞計數相較於基礎值的平均變化為-22 cells/mm³。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

Biktarvy錠劑為紫褐色的膠囊形膜衣錠·一面刻有「GSI」字樣·另一面刻有「9883」字樣。每瓶裝有30顆錠劑(NDC 61958-2501-1)·1包矽膠乾燥劑·聚酯棉團·並以可防兒童開啟的瓶蓋密封。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

請存放於30°C (86°F)以下的環境。

- 請保持容器密封。
- 僅可使用原裝容器進行調劑。

13.4 儲存注意事項

不適用。

14 病人使用須知

不適用。

15 其他

Biktarvy為吉立亞公司或其相關公司的註冊商標。在此提及的所有其他註冊商標皆屬於其各自擁有者的財產。

製造廠

製造廠廠名: Gilead Sciences Ireland UC

製造廠廠址: IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork Ireland

藥商

許可證持有者: 香港商吉立亞醫藥有限公司台灣分公司

許可證持有者地址: 台北市信義區松高路77號48樓

TW-JUN25-US-APR24-EU-JUN22

製造廠

114.07.22



Gilead Sciences Ireland UC

IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork
Ireland

香港商吉立亞醫藥有限公司台灣分
公司

台北市信義區松高路77號48樓